



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-21163

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Proceso de preparación del complejo
soluble conteniendo el complejo insular, productos
formando dicho complejo y usos de los mismos.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

União Brasileira de Educação e Assistência
Sponsor of AUCRS.
Funafarma Laboratórios Ltda.

DOMICILIO Brasil

74. APODERADO Mônica Wolff Weissman

22. BOGOTÁ, D.C., 23 de febrero 2010

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-021163- -00000-0000

Fecha: 2010-02-23 15:26:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1 ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: União Brasileira de Educação e Assistência Sponsor of PUC RS (ver anexo)
Dirección: Av. Ipiranga, 6681, Prédio 96C, sala 119, CEP: 90619-900 Porto Alegre RS (BR) (ver anexo)
Domicilio: Brasil
Lugar de Constitución:
Teléfono: Fax:
e-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MONICA WOLF WASSEMAN
Dirección: Calle 83 A 23 - 90
Teléfono: 623 58 28 Fax: 617 06 14
e-mail: mwolf@wolfmendez.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
Cual _____
Número 51711.267 T.P. 46.034

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Arigony Souto André
Dirección: Rua Ega de Queiros, 901/402, CEP: 90670-020, Porto Alegre - RS (BR)
Nacionalidad o Domicilio: Porto Alegre

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/000216 Fecha: 23 de Julio de 2008
Publicación Internacional No. WO2009/012551 Fecha: 29 de Enero de 2009

6 **Título (54)** Proceso de preparación del complejo soluble en agua conteniendo el compuesto resveratrol, Productos formando dicho complejo y Usos de los mismos.

7 **Clasificación Internacional (51)** _____

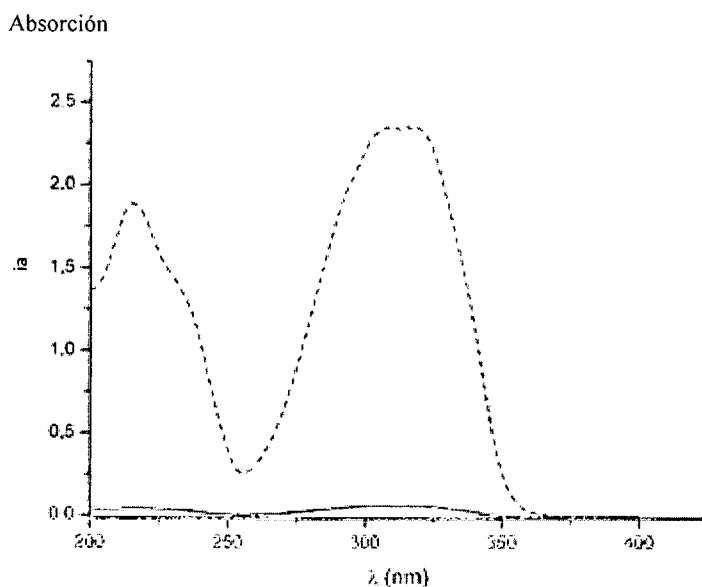
8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(34) Fecha	(31) Número de Solicitud
Brasil	23 de Julio 2007	PI0705319-3

9 **Comprobante de pago No.** _____ **Fecha** 23 de Febrero de 2010

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de reivindicación de prioridad.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de la comunidad de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12 y 6x6 cm.
- ☒ Resumen y extracto para publicación.



NOMBRE: MÓNICA WOLF WASSERMAN

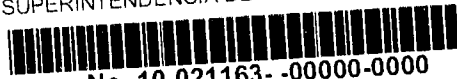
FIRMA:

C.C. C.C. 51'711.267

TP 46.034

ANEXO - SOLICITANTES		
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: Eurofarma Laboratórios Ltda. Dirección: Av. Vereador José Diniz, 3465, Campo Belo, CEP: 04603-003 Sao Paulo SP (BR) Domicilio: Brasil Lugar de Constitución: Teléfono: Fax: e-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. NIT C.E. OTRO Número

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-021163- -00000-0000

Fecha: 2010-02-23 15:26:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 14,656
FECHA : FEBRERO 23 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
WOLF ABOGADOS ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	308130686	23/02/2010	970,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-021163- -00000-0000

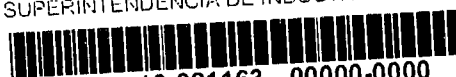
Fecha: 2010-02-23 15:26:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 14,657
FECHA : FEBRERO 23 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-021163- -00000-0000

Fecha: 2010-02-23 15:26:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
WOLF ABOGADOS ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	308130686	23/02/2010	970,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
16	50005-01-01	SOLICITUDES	
		*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	416,000.00
		TOTAL :	\$ 416,000.00

SON: CUATROCIENTOS DIEZ Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 23 de Febrero de 2010 (30) Prioridad Si (31) No. Prioridad PI0705319-3 (32) Fecha 23 de Julio 2007 (33) País Brasil		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) União Brasileira de Educação e Assistência Sponsor of PUC RS Eurofarma Laboratórios Ltda. (72) Inventor(es) Arigony Souto André (74) Apoderado: MONICA WOLF WASSERMAN	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 23 de Febrero de 2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 23 de Julio de 2008 No. de solicitud PCT/BR2008/000216		(87) Publicación internacional: Fecha: 29 de Enero de 2009 N° publicación: WO2009/012551	
(54) Título: Proceso de preparación del complejo soluble en agua conteniendo el compuesto resveratrol, Productos formando dicho complejo y Usos de los mismos			

Resumen:

La presente invención ofrece productos conteniendo resveratrol con alta solubilidad en agua y composiciones nutraceuticas y/o fitoterapicas, conteniendo dichas sustancias. Los procesos para obtenerlos incluyen el aumento de solubilidad del polifenol correspondiente al compuesto resveratrol, preferentemente trans-resveratrol en agua, mediante su complejación con ciclodextrina bajo condiciones especificas que favorecen el equilibrio termodinámico. Los productos de la invención presentan alta solubilidad y pureza en medio acuoso, siendo, por tanto, útiles para preparar composiciones nutraceuticas (farmaceuticas y/o alimentarias) con actividades antioxidante, antiinflamatoria, antiviral, antidiabética, cardioprotectora, neuroprotectora y quimioprotectora; además de proteger contra infecciones e isquemia, reduciendo la obesidad y previniendo el envejecimiento. También proporcionan composiciones fitoterapicas útiles para las misma actividades terapéuticas, preparadas a partir del complejo de resveratrol y el compuesto ciclodextrina, preferentemente beta-ciclodextrina/trans-resveratrol.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: PCT/EP2008/000216 (22) Fecha de solicitud: 23 de Febrero de 2010

(51) Clasificación Internacional:

(71) Colitantes(s) (1) União Brasileira de Educação e Assistência Sponsor of PUC RS
(2) Eurofarma Laboratórios Ltda.

(72) Inventor(es) Arigony Souto André

(74) Apoderado: MÓNICA WOLF WASSERMAN

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
si	PI0705319-3	23 de Julio 2007	Brasil

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23 de Febrero de 2010

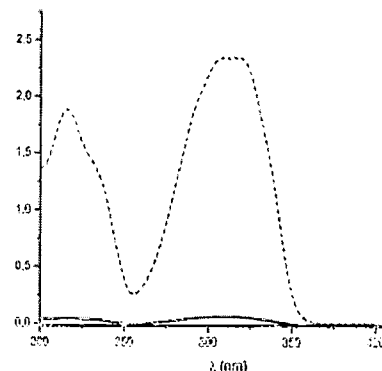
(86) Datos relativos a la presentación de la solici. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 23 de Julio de 2008
No. de solicitud: PCT/BR2008/000216

(87) Publicación internacional: WO2009/012551

Fecha: 29 de Enero de 2009

No. Publicación: WO2009/012551

absorción



(54) Título: Proceso para la preparación del complejo soluble en agua conteniendo el compuesto resveratrol; Productos que conforman dicho complejo y Usos de los mismos

(57) Resumen:

La presente invención ofrece productos conteniendo resveratrol con alta solubilidad en agua y composiciones nutraceuticas y/o fitoterapicas, conteniendo dichas sustancias. Los procesos para obtenerlos incluyen el aumento de solubilidad del polifenol correspondiente al compuesto resveratrol, preferentemente trans-resveratrol en agua, mediante su complejación con ciclodextrina bajo condiciones específicas que favorecen el equilibrio termodinámico. Los productos de la invención presentan alta solubilidad y pureza en medio acuoso, siendo, por tanto, útiles para preparar composiciones nutraceuticas (farmaceuticas y/o alimentarias) con actividades antioxidante, antiinflamatoria, antiviral, antidiabética, cardioprotectora, neuroprotectora y quimioprotectora; además de proteger contra infecciones e isquemia, reduciendo la obesidad y previniendo el envejecimiento. También proporcionan composiciones fitoterapicas útiles para las misma actividades terapéuticas, preparadas a partir del complejo de resveratrol y el compuesto ciclodextrina, preferentemente eta-ciclodextrina/trans-resveratrol.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
PATENTE PCT	☒	MODELO DE UTILIDAD	☐	DISEÑO INDUSTRIAL	☐
SOLICITANTE/S, RAZÓN SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES		(1) União Brasileira de Educação e Assistência Sponsor of FUC RS y (2) Eurofarma Laboratórios Ltda.			
DOMICILIO	solicitante (1) Av. Ipiranga, 6681, Prédio 96C, sala 119, CEP. 90619-900 Porto Alegre RS (BR)				
	Solicitante (2) Av. Vereador José Diniz, 3465, Campo Belo, CEP. 04603-003 Sao Paulo SP (BR)				
APODERADO	MÔNICA WOLF WASSERMAN				
TITULO	Proceso de preparación del complejo soluble en agua conteniendo el compuesto resveratrol, Productos formando dicho complejo y Usos de los mismos				
EXPEDIENTE No.	CLASIFICACION				
CERTIFICADO No.	FECHA DE SOLICITUD	23 de Febrero de 2010	ROLLO MICROFILM		
PRORROGA	FECHA DE CONCESION		VIGENCIA DESDE	HASTA	
TRASPASO A					
INVENTOR (ES)	Arigony Souto André				
OTROS					

**Proceso de preparación del complejo soluble en agua conteniendo el compuesto
resveratrol, Productos formando dicho complejo y Usos de los mismos**

Campo de la Invención

5 La presente invención esta relacionada a los productos que contienen una forma mejorada de resveratrol, a composiciones nutracéuticas o farmacéuticas, particularmente a las fitoterápicas, que contienen dichos productos, y a los procesos para obtención del complejo de resveratrol y el compuesto ciclodextrina con alta solubilidad. Los productos de la invención presentan sorprendentemente una alta solubilidad en agua y,
10 consecuentemente, una biodisponibilidad mejorada.

Antecedentes de la invención

 Los componentes de resveratrol, especialmente trans-resveratrol (3,5,4'-trihidroxiestilbeno) presenta actividades antioxidante, antiinflamatoria, antiviral, cardioprotectora, neuroprotectora y quimioprotectora. Además de proteger contra infecciones
15 e isquemia, ellos reducen la obesidad y previenen el envejecimiento. El trans-resveratrol es un polifenol encontrado principalmente en la cáscara de las uvas rojas y en el vino rojo. Cuanto mas intenso es el color del vino o de las uvas, mas alto es el contenido de polifenol. Estudios parecen indicar que el trans-resveratrol puede bajar los niveles de lipoproteínas de baja densidad, también conocidas como las LDL colesterol o colesterol "malo", y elevar los
20 niveles de las lipoproteínas de alta densidad, HDL colesterol, o colesterol "bueno". Especialmente en su estado oxidado, el LDL puede ser retenido en las paredes de los vasos sanguíneos resultando en la formación de placas de ateroma. Estas placas causan arterioesclerosis, que lleva a la obstrucción de los vasos sanguíneos. El trans-resveratrol estimula la producción de HDL por parte del hígado, disminuye la producción de LDL y
25 permite la oxidación del LDL circulante, por lo tanto, juega un papel en la reducción del riesgo de accidentes cardiovasculares, como el infarto de miocardio.

 El trans-resveratrol es también ampliamente conocido como un modulador de la expresión y actividad de la clase de proteína llamada sirtuina. Los moduladores sirtuina son componentes *up regulate* (activan o estimulan), *down regulate* (inhiben o eliminan), o
30 cambian la propiedad funcional o la actividad biológica de la proteína sirtuina.

 Sirtuina es un miembro de la familia de las proteínas deacetilasas (Sirtuinas), o más bien de la familia Sir2, que incluye proteína de levadura Sir2 (GenBank: Accession N°

P53685), *C. elegans* Sir-2.1 (GenBank Accession Nº NP_501912), y SIRT1 humana (GenBank Accession Nº NM_012238 y NP_036370 o AF083106) y SIRT2 (GenBank Accession Nº NM_012237, NM_030593, NP_036369, NP_085096, y AF083107).

Los moduladores de la proteína sirtuina, como los componentes del resveratrol, particularmente los derivados trans-resveratrol, actúan minimizando o tratando las dolencias del envejecimiento, las enfermedades crónico-degenerativas de los sistemas circulatorio y neurológico, como enfermedades oculares (WO 2006/127987), psicopatologías (WO 2006/138418), diabetes (WO 2006/104586), cáncer (WO 2006/104586), y obesidad (US 2006/111435).

Sin embargo, el trans-resveratrol tiene baja solubilidad en agua, menos de 0.03 g/l, lo cual complica su administración oral (biodisponibilidad) y su uso como aditivo en bebidas no alcohólicas. Para eludir esta restricción, sin la síntesis de otro derivado, se usa en la presente invención la preparación, bajo condiciones específicas, de un complejo de un componente de resveratrol, preferentemente trans-resveratrol, con la ciclodextrina, preferentemente beta-ciclodextrina (β -ciclodextrina), presentando un substancial y sorprendente aumento en la solubilidad.

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos, también conocidos como cicloglucanos o dextrinas Schardinger, producidos por endurecimiento por acción enzimática. Las ciclodextrinas pueden ser de origen natural o semisintéticas. Ciclodextrinas naturales son, por ejemplo, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina). El uso de ciclodextrinas naturales como un portador de principios activos ha sido considerado de uso restringido debido a su relativa baja solubilidad en agua, particularmente cuando proviene de la β -ciclodextrina (Uekama, K.; Hirayama, F. y Irie, T. "Cyclodextrin Drug Carrier Systems". Chem. Rev. 98(5), 2045-2076, 1998). Para evitar esta limitación, son obtenidos los derivados semisintéticos de β -ciclodextrina preparados por metilación o hidroxi-alkilación de grupos hidroxil de β -ciclodextrina, resultando en ciclodextrinas amorfas que son más solubles en agua.

La Beta-ciclodextrina (β -CD) es una ciclodextrina cristalina compuesta por siete unidades de D(+)-glucopiranosas ligadas α -(1-4), siendo las más empleadas en el área de alimentos. Debido a su metabolismo, es considerada digerible especialmente en el intestino delgado donde es fermentada por la flora bacteriana, hecho determinado en

experimentos en animales y humanos. β -CD no es tóxica ni genotóxica, aún siendo ingerida en altas concentraciones (Diniz, A. C. P. et al. Cienc. Tecnol. Aliment. 2005. 25(2), 197).

Recientemente, fue reportado que soluciones acuosas de trans-resveratrol y β -CD, en una proporción de 1:1, aumentan la solubilidad del resveratrol en agua, así como su biodisponibilidad en sistemas modulares (López-Nicolás J.M, et al. J. Chromatogr. A, 2006. 158; Lucas-Abellán, C. Food Chem., 2007, 39 y Lucas-Abellán, C.; Fortea, I., López-Nicolás J.M. y Núñez-Delgado, E. "Cyclodextrins as resveratrol carrier system". Food Chemistry, 104 (2007) 39-44, disponible online en Enero 4, 2007). Sin embargo, dichos documentos no revelan el proceso para obtener el complejo químico β -CD/trans-resveratrol (β -CD/Res), tampoco como obtenerlo para usarlo en formulaciones. Además, el documento no especifica el alegado "aumento de solubilidad", si menciona la gran influencia de las condiciones de complejación en las propiedades del complejo β -ciclodextrina/resveratrol.

Bertacche et al. (Bertacche, V., Lorenzi, H., Nava, D., Pini, E. y Sinico, C. "Host-Guest Interaction Study of Resveratrol with Natural and Modified Cyclodextrins". Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, Vol. 55 (3-4). August 2006, 279-287) revelaron el uso de ciclodextrina para formar el complejo ciclodextrina/resveratrol, mencionando las ciclodextrinas naturales (α , β o γ) o las modificadas (resultado de cualquiera de estas formas). Sin embargo, no hay especificación acerca de las concentraciones relativas de ninguna de tales ciclodextrinas con relación al resveratrol; tampoco hay la formación del complejo ciclodextrina/resveratrol cristalina con una asombrosa alta solubilidad.

Se puede concluir de la literatura científica que la formación del complejo con ciclodextrina es equivalente a la reacción, es decir, que parámetros diferentes o las condiciones del proceso dan como resultado productos con diferentes características. Esto puede ser observado, por ejemplo, en varios abordajes diferentes de literatura de patentes, descritas a continuación.

La literatura de patentes considera algunos documentos relacionados a los procesos para obtención de trans-resveratrol, enfatizando algunos de ellos que citan el uso de ciclodextrina. Aunque ninguno de estos documentos revela o sugiere indirectamente el concepto inventivo de la presente invención, algunos de ellos son mencionados a continuación como referencia.

Algunas solicitudes de patente muestran el uso de ciclodextrinas y trans-resveratrol como parte de las formulaciones farmacéuticas obtenidas por una mezcla física

con otras sustancias, pero el aislamiento del complejo trans-resveratrol/ β -ciclodextrina (β -CD/Res) no ocurrió.

La solicitud internacional de patente WO 2007/009997, presentada por Actimex S.r.l. (Italia) y titulada "Composición conteniendo Micronutrientes con Actividad Antioxidante Mejorada y Uso de los mismos", presenta composiciones en forma de polvo fino conteniendo mezclas ternarias. Tal composición ternaria tiene un componente activo, un portador y un agente auxiliar co-molienda, considerando que el proceso de obtención incluye trituración durante por lo menos 90 minutos. Aunque en dicho documento el resveratrol es mencionado como uno de los componentes activos y la ciclodextrina como uno de los posibles portadores, la obtención del complejo β -CD/Res con alta solubilidad en agua no es mostrada.

La solicitud de patente en Estados Unidos US 2006/111318, presentada por Advanced Medicine Research Institute y titulada "Agente para tratamiento de enfermedades oftalmológicas", muestra un agente para tratamiento de enfermedades oftalmológicas conteniendo una hormona sexual esteroidal y un modulador sirtuina, que puede ser resveratrol. En dicho documento, el proceso para la preparación de gotas oftalmológicas incluye la disolución de resveratrol en agua, formando una suspensión, y la adición de γ -ciclodextrina y 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina. El aumento de la solubilidad por complejación con esta mezcla de ciclodextrinas es atribuida al uso de ciclodextrinas amorfas en vez de ciclodextrinas cristalinas, como la β -ciclodextrina.

La solicitud de patente japonesa JP 2000/344622, presentada por Sunstar Inc. y titulada "Estabilización del Componente Estilbénico y Extracto de Planta conteniendo el mismo, y Alimento, Medicamento, Cosmético o Compuesto Estable de Preparación de Cavidad Oral con Componente Estilbénico y Extracto de Planta conteniendo el mismo", muestra la combinación de compuestos estilbénicos con ciclodextrina, como un camino para aumentar a estabilidad y eficiencia de la absorción del componente estilbénico. Aunque el resveratrol es uno de los posibles compuestos estilbénicos en dicho documento, la obtención del complejo químico cristalino de resveratrol con el compuesto ciclodextrina con alta solubilidad en agua no es revelada.

Otras solicitudes de patentes muestran la obtención de complejos de ciclodextrinas con otras moléculas diferentes del trans-resveratrol, las cuales, en tales documentos, aparecen sólo como parte de la formulación. Por ejemplo, la solicitud de la

patente internacional WO 2003/077860 muestra el complejo ciclodextrina con 3- β -acetil-11-keto- β -ácido boswellic; WO 2004/087121, proporciona la obtención del complejo ciclodextrina con glicósidos digitales; y WO 2006/083458 relacionado a la preparación del complejo ciclodextrina con di-indolmetano.

5 La complejación de los compuestos pobremente solubles por ciclodextrinas, en las que las moléculas de dichos compuestos son “huéspedes” en la cavidad de la molécula ciclodextrina, es realizada tanto en medio sólido como en medio líquido o inclusive en medio semisólido. Tales métodos tienen ventajas y desventajas que dependen de varios factores y pueden ser citados como los más importantes el impedimento estérico, la estabilidad de
10 dichos compuestos, la presencia de componentes no reactivos, y la cristalinidad de la ciclodextrina elegida.

Un ejemplo representativo de la dificultades a ser enfrentadas en el proceso de complejación es la obtención del complejo de inclusión piroxicam (una sustancia prácticamente insoluble) –ciclodextrina. Los métodos conocidos por el estado de la técnica
15 incluyen reacciones que pueden ocurrir tanto en sólidos como en medio líquido e inclusive en medio semisólido.

En lo concerniente a la complejación de piroxicam en medio líquido: (1) en EP 153998, es descrita la complejación de piroxicam con la ciclodextrina seleccionada del grupo α -, β -, y γ -ciclodextrina. La reacción puede ser llevada a cabo por: (a) disolución directa de
20 piroxicam en una solución acuosa de la ciclodextrina seleccionada y separación del complejo por cristalización; (b) disolución del piroxicam en un solvente orgánico y mezcla de la solución orgánica resultante, bajo agitación, con una solución acuosa de la ciclodextrina seleccionada y separación del complejo por cristalización; (c) disolución de piroxicam y compuestos de ciclodextrina, bajo agitación, en una solución de agua-amonio y separación
25 del complejo por desecación; y (d) disolución de piroxicam y compuestos de ciclodextrina, bajo agitación, en una solución de agua- amonio caliente y separación del complejo por congelamiento-dsecación o atomización en corriente de aire; (2) en WO 03105906, el proceso de complejación es descrito: piroxicam y β -ciclodextrina son diluidos en agua en presencia de hidróxido de amonio a temperatura de 60°C, siendo la solución luego enfriada a
30 cerca de -10°C y, después, disminuyendo la temperatura de la solución congelada a por lo menos -20°C, preferentemente de -30°C a -40°C; finalmente, la solución es hidratada al vacío; y (3) en WO 06013039 es descrito el proceso de preparación del compuesto de

inclusión piroxicam: β -ciclodextrina (1:2.5), piroxicam y β -ciclodextrina son diluidos, en una proporción molecular de 1:2.5, en agua caliente y en presencia de hidróxido de amonio; la solución resultante pasa por secado por *spray drying* con un riguroso control de las temperaturas de entrada y salida del gas de desecación y posterior separación del complejo dentro del polvo. Estos diferentes métodos para obtención del mismo complejo (piroxicam/ β -ciclodextrina) muestran cuán complicada es su preparación y procuran resolver problemas relativos a la ampliación de la escala, del laboratorio a la industria, y la obtención del tipo amorfo del complejo piroxicam/ β -ciclodextrina para mejorar su solubilidad y reducir los riesgos de cristalización del complejo durante el almacenamiento.

En lo concerniente a la complejación de piroxicam en medio semisólido, el documento WO 03053475 presenta la preparación de los complejos de inclusión de un principio activo (en el ejemplo 1, piroxicam) y la ciclodextrina (α -, β -, γ -ciclodextrina o ciclodextrina semi-sintética, como la hidroxipropil- β -ciclodextrina) a través de la mezcla de dicho principio activo y ciclodextrina, ambos en la forma de polvos finamente divididos, en presencia de pequeñas cantidades de agua o alcohol, soluciones acuosas ácido o base. La mezcla resultante es tratada en un horno microondas y el producto resultante es desecado al vacío a temperatura ambiente o con calor a temperatura de 50°C. Es mencionado que el mejoramiento de la técnica para obtener los complejos de ciclodextrina que se relaciona a la obtención de complejos que son más permeables, tiene un mejor equilibrio de solubilidad y más rápida disolución en medio acuoso comparado al principio activo cristalino, dando como resultado una farmacocinética más auspiciosa y, por consecuencia, mejores resultados terapéuticos.

Finalmente, en lo referente a la complejación del piroxicam en medio sólido, el documento EP 449167 presenta el proceso de preparación de complejos piroxicam-ciclodextrina, donde ambos compuestos, en la forma de polvos finamente divididos, son mezclados en estado sólido y triturados bajo condiciones de alta energía en una cámara de vapor. El producto resultante es desecado al vacío y tamizado para eliminar cualquier agregado. Es mencionado que el mejoramiento procura la obtención de un complejo piroxicam-ciclodextrina con alta densidad y una gran área superficial, propiedades que cuando son combinadas con el tamaño extremadamente fino de la partícula, dan como resultado un producto apropiado para compuestos farmacéuticos de administración oral, rectal y tópica.

Uno de los métodos sugeridos en el estado de la técnica para mejorar la estabilidad de las moléculas "huéspedes" en los complejos de ciclodextrina está descrita en WO 06137959. El método mostrado en dicho documento consta de la mezcla de ciclodextrina y un emulsificador, la adición a esta mezcla del compuesto a ser complejizado, diluido en un solvente apropiado, para la formación del complejo procurado, y finalmente la adición de ciclodextrina no complejada al complejo de inclusión de ciclodextrina para formar un sistema estabilizado en la molécula "huésped".

Las enseñanzas de WO 2005/111224 son útiles para la técnica de complejación de sustancias insolubles o escasamente solubles en agua con ciclodextrinas. En los ejemplos de dicho documento está descrito el proceso para obtención de la coenzima Q10 y β -ciclodextrina soluble en agua. La disolución de β -ciclodextrina en agua es llevada a cabo a la temperatura de 30°C, preferentemente entre 55°C y la temperatura de ebullición. La coenzima Q10 es agregada, ya sea en forma sólida o disuelta en un solvente apropiado, preferentemente en forma sólida. La trituración es llevada a cabo a elevada temperatura, luego a temperatura ambiente por varias horas. Después, el complejo es aislado por filtración, decantación, o evaporación del agua. Opcionalmente el complejo es desecado.

La patente de Estados Unidos US 6,884,885 describe el proceso de preparación del principio activo y los complejos de ciclodextrinas para aumentar el campo de los complejos. El proceso consta de la disolución de ciclodextrina y la molécula huésped en un solvente líquido a una temperatura que varía entre 20°C y 100°C, preferentemente de 60°C y 80°C. La ciclodextrina debe estar en una concentración alrededor de 15% (p/p) o mayor, y dicha solución debe estar en una proporción molecular de ciclodextrina con relación a dicha molécula de aproximadamente 1:1 a cerca de 10:1. Luego la mezcla de la solución es realizada para permitir que el complejo sea formado como un precipitado. El precipitado (complejo) es separado.

Las enseñanzas de los documentos mencionados arriba muestran las dificultades de la complejación de los principios activos insolubles o escasamente solubles en agua por ciclodextrinas. Existen varios parámetros a ser controlados en la obtención de complejos solubles en agua presentando apropiado nivel de pureza para uso farmacéutico o nutracéutico, campo industrial aceptable y estabilidad del complejo durante el almacenamiento de productos que lo contienen. Debe observarse que varios documentos acerca del estado del arte mencionan el hecho de que la presencia de materia prima no

reactiva en el complejo final puede causar problemas de estabilidad de los productos durante el almacenamiento.

Aunque las ciclodextrinas pueden ser consideradas transportadores interesantes para los principios activos, especialmente para los hidrófobos, son fundamentales en las formulaciones farmacéuticas, la selección de la ciclodextrina apropiada para un principio activo específico y la determinación de las condiciones de la reacción para la preparación del complejo procurado. La literatura tiene algunas importantes contribuciones que nos ayudan en esta significativa tarea. Por ejemplo, las ventajas y características fisicoquímicas de ciclodextrinas son detalladas en el trabajo de Uekama y colaboradores (1998), donde es mencionado que las ciclodextrinas hidroxialquiladas aumentan la solubilidad de los complejos formados con sustancias hidrofóbicas debido a sus características amorfas (Parte III, ítem A.1 ("Hydroxyalkylated Cyclodextrines")). Por otro lado, Uekama et al. también muestran que formas amorfas son fácilmente transformadas en formas cristalinas estables durante el manejo y almacenamiento de medicamentos, siendo importante el control de la cristalización, de la transición polimórfica y de la formación de *whiskers* (cristales flexibles y fuertes), especialmente en correlación con el efecto de la ciclodextrina en la estabilidad física de principios activos en estado sólido. A pesar que Uekama y sus coautores remarcaron el desempeño diferenciado de hidroxipropil- β -ciclodextrina, este comportamiento no es el mismo en todos los principios activos, por ejemplo, cuando la β -ciclodextrina es indicada para la producción de píldoras de isosorbida-5-mononitrato (vasodilatador) para evitar *whiskers* (parte III, ítem B.2 ("En el Estado Sólido")).

La solicitud de patente china CH 2005/1566054, presentada por el Instituto de Materia Médica (China) y titulado "Resveratrol componentes oligo catil, su proceso de manufactura, combinación farmacéutica, y usos de los mismos", muestra la obtención del complejo de ciclodextrina con cis- ϵ -viniferina, un compuesto oligomérico estilbenico de *Veratrum album*.

La solicitud internacional de patente WO 2004/103265, presentada por Enprani Co. y titulada "Composición Blanqueadora y Cosmético Antioxidativo conteniendo Resveratrol y Método para Preparar el mismo", describe el uso de ciclodextrina (hidroxipropil- β -ciclodextrina) y polietilenglicol para estabilizar la composición cosmética teniendo trans-resveratrol. En dicha composición, otro estabilizador es también usado,

seleccionado del ácido alfa-lipoico, extracto de *Phellodendron* o extracto del fermento *Alteromonas*.

La solicitud de patente china 1500479, publicado el 2 de junio de 2004 y titulado "Resveratrol, Piceid y sus Derivados y su Preparación", describe la obtención de
 5 clatratos de hidroxipropil- β -ciclodextrina en una proporción de 1:50. El proceso de preparación descrito en dicho documento consta de una disolución de resveratrol en un solvente orgánico 1-5 veces, disolución de hidroxipropil-beta-ciclodextrina en agua destilada 5-50 veces, goteo de esta solución acuosa en la suspensión de resveratrol, agitación de la mezcla, filtración y liofilización para obtener el producto en la forma de clatrato el cual es
 10 destinado para uso de inyección.

En las solicitudes internacionales de patente WO 2006/127987, (correspondiente a la US 2006/0292099) y WO 2006/105403, cuyo solicitante es Sirtris Pharmaceuticals, Inc. y titulado "Tratamiento de Desórdenes Oftalmológicos con Moduladores Sirtuina", son descritas preparaciones oftalmológicas formando complejos de
 15 inclusión conformados por resveratrol y ciclodextrinas. Es mencionado que, preferentemente, las ciclodextrinas son modificadas para aumentar la solubilidad del resveratrol, por lo tanto, su biodisponibilidad (páginas 148-150 y 159-162 de documentos WO 2006/105403 y WO 2006/127987, respectivamente). En tales documentos fue sugerido el uso de ciclodextrina amorfa, con un nuevo abordaje, para obtener el complejo y resultados sorprendentes en
 20 términos de aumento de su solubilidad y magnitud. Es importante observar el énfasis dado al hecho que el uso de los derivados de la ciclodextrina en forma amorfa es ventajoso, tal como la hidroxipropil- β -ciclodextrina porque las ciclodextrinas no modificadas (α -, β -, γ -ciclodextrina) tienden a cristalizar, siendo, por lo tanto, menos soluble en agua que la forma amorfa. Sin embargo, las desventajas resultantes de la manipulación de sustancias amorfas
 25 en técnicas farmacéuticas no son mencionadas, lo cual puede rendir algunas formas farmacéuticas no viables, como por ejemplo, formas farmacéuticas sólidas como las píldoras. Esto es definitivamente un factor limitante en la preparación de composiciones farmacéuticas, tal limitación puede ser evitada cuando son preparadas composiciones farmacéuticas con complejos cristalinos de resveratrol y formas compuestas de ciclodextrina
 30 – lo cual es una de las características técnicas de la presente invención.

Consecuentemente, ningún documento encontrado en el arte previo mostró un informe concreto o siquiera una sugerencia de que el complejo cristalino CD/Pes

proporcionaría un aumento substancial en la solubilidad del resveratrol y, por tanto, biodisponibilidad mejorada de resveratrol y, al mismo tiempo, conservando la estabilidad del complejo durante el manejo y almacenamiento del producto final. El substancial aumento de solubilidad del complejo de la presente invención, comparada a la solubilidad de otro resveratrol y complejos de ciclodextrina conocida en el arte, es sorprendente y elude varias limitaciones técnicas de los actuales abordajes conocidos.

10 Sumario de la Invención

En un aspecto de la invención, es proporcionado un producto nutricional mejorado conteniendo resveratrol. El complejo de resveratrol y el compuesto de ciclodextrina de la invención obtenida por el proceso de complejación está caracterizado por la presentación, de por lo menos, 100 veces más alta solubilidad que la solubilidad del compuesto de resveratrol no complejado, pureza por encima del 98%, preferentemente de 91 a 98%, y siendo una forma cristalina.

En un aspecto preferencial de la invención, siendo por ello otros de sus objetos, es ofrecido un proceso mejorado para obtener un complejo soluble de trans-resveratrol y/o sus derivados, en medio acuoso, aumentando su biodisponibilidad y/o su estabilidad. El proceso de la invención consta de los siguientes pasos: (a) disolución de la ciclodextrina apropiada en agua, en una concentración equivalente al límite de saturación, con calentamiento de 50 a 80° C por un tiempo suficiente para completar su disolución; (b) agregar, a la solución resultante, un solvente orgánico miscible en agua y fisiológicamente aceptable en una proporción de solvente orgánico/agua que oscila de 1:1 a 1:5; (c) agregar, a la solución resultante del paso (b), la solución de un compuesto de resveratrol diluido en un solvente orgánico miscible en agua y fisiológicamente aceptable, calentando la mezcla resultante a una temperatura de 50 a 80° C por tiempo suficiente para completar su disolución; (d) enfriar la solución resultante del paso (c) hasta la precipitación de cristales del complejo del compuesto de resveratrol/ciclodextrina; y (e) separación de cristales del complejo del compuesto resveratrol/ciclodextrina, preferentemente por filtración a presión reducida.

Otro aspecto de la invención es ofrecer una rica composición fitoterápica agua-resveratrol soluble, conteniendo dicha composición el complejo soluble de resveratrol y el compuesto de ciclodextrina de la invención y un transportador farmacéuticamente aceptable.

5 En otro aspecto de la invención, por tanto, otro de sus objetos, es ofrecida una rica medicación de agua-resveratrol soluble, dicho medicamento consta de una composición conformada por un complejo de resveratrol, el compuesto de ciclodextrina de la invención y un transportador farmacéuticamente aceptable.

10 En otro aspecto de la invención, por ende, otros de sus objetos, es ofrecido un rico alimento funcional de agua-resveratrol soluble, dicho alimento constituye una composición conformada por un complejo soluble de resveratrol, el compuesto de ciclodextrina de la invención y un transportador nutracéuticamente aceptable. Dicho alimento funcional comprende jugos, néctares, isotónicos o mezclas de los mismos.

15 En un aspecto preferencial de la invención, el compuesto resveratrol es trans-resveratrol altamente soluble en agua, siendo obtenido, de acuerdo al proceso de invención, en apreciables cantidades y con alto nivel de pureza, posibilitando su directa inclusión en composiciones nutracéuticas. El trans-resveratrol presenta actividades antioxidante, antiinflamatoria, antiviral, cardioprotectora, neuroprotectora, y quimioprotectora. Además de proteger contra infecciones e isquemia, ellos reducen la obesidad y previenen el
20 envejecimiento.

La presente invención viene a llenar un vacío en el estado del arte proporcionando un proceso único para la obtención del complejo de resveratrol y el compuesto de ciclodextrina, preferentemente β -ciclodextrina/trans-resveratrol, con alto nivel de pureza. El complejo de la invención aumenta substancialmente la solubilidad del
25 compuesto resveratrol, por ejemplo, trans-resveratrol en medio acuoso.

El producto obtenido por el proceso de la invención es un principio activo mejorado que, cuando es incluido en composiciones nutracéuticas, provee acción antioxidante, antiinflamatoria, antiviral, antidiabética, cardioprotectora, neuroprotectora, y quimioprotectora, protegiendo además contra infecciones e isquemia, reduciendo la obesidad
30 y previenen el envejecimiento.

Estos y otros objetos de la presente invención serán entendidos y apreciados a partir de la descripción detallada de la invención y sus reivindicaciones anexadas.

Breve descripción de las figuras

Figura 1 – presenta el espectro ultravioleta del trans-resveratrol (línea continua) y el complejo β -CD/Pes (línea discontinua) en agua.

5 Figura 2 – Muestra el espectro ultravioleta en diferentes concentraciones del complejo β -CD/Res en agua.

Figura 3 – presenta un cuadro de las diferentes concentraciones del complejo β -CD/Res en agua en $\lambda = 306\text{nm}$

10 Figura 4 – presenta la cromatografía del jugo de uva saturado del complejo β -CD/Res.

Figura 5 – presenta la cromatografía del jugo de soya saturado del complejo β -CD/Res

Figura 6 – presenta el espectro FTIR-ATP del trans-resveratrol (línea continua) y el complejo β -CD/Pes (línea discontinua).

15 **Descripción detallada de la invención**

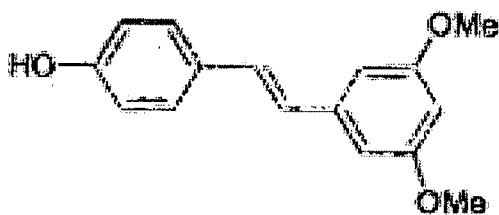
La presente invención supera sus diversas dificultades en el arte, proporcionando un proceso para el aumento substancial de la solubilidad de un compuesto de resveratrol, preferentemente trans-resveratrol, para hacer su uso más viable. El producto de tal proceso es un complejo químico de ciclodextrina/resveratrol cristalino; de preferencia el
20 complejo β -ciclodextrina/trans-resveratrol, con alto nivel de pureza, útil como componente activo en medicamentos y/o alimentos funcionales.

El proceso de la presente invención consta básicamente de los siguientes pasos: (a) disolución de la ciclodextrina apropiada en agua, en una concentración equivalente a la saturación límite, con calentamiento de 50 a 80° C por un tiempo suficiente para
25 completar su disolución; (b) agregar, a la solución resultante, un solvente orgánico miscible en agua y fisiológicamente aceptable a una proporción de solvente orgánico-agua que oscila de 1:1 a 1:5; (c) agregar, a la mezcla resultante del paso (b), una solución del compuesto de resveratrol diluido en un solvente orgánico miscible en agua y fisiológicamente aceptable y calentar la mezcla resultante a una temperatura que varíe de 50 a 80°C por un tiempo
30 suficiente para completar su disolución, preferentemente durante un periodo que varíe de 60 a 180 segundos; (d) enfriar lentamente la solución resultante del paso (c) hasta la precipitación de cristales del complejo del compuesto resveratrol/ciclodextrina, preferentemente a una

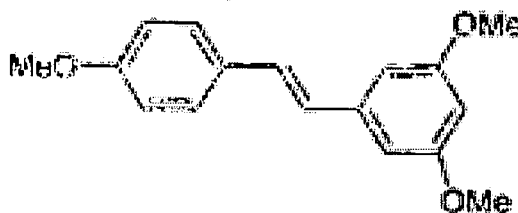
temperatura menor a la temperatura ambiente; y (e) separar los cristales de dicho complejo del compuesto resveratrol/ciclodextrina, de preferencia mediante filtración bajo presión reducida. Preferentemente, la concentración de ciclodextrina en el paso (a) solución que varía de 20 a 60 mM, más preferentemente, de 40 a 50 mM. En el paso (a), preferentemente la adición de dicho solvente orgánico miscible en agua y fisiológicamente aceptable es realizada con calentamiento a temperatura de 50 a 80° C, durante 60 a 180 segundos. La concentración de dicho compuesto de resveratrol en dicha solución varía de 20 a 80 mM, siendo preferible de 40 a 50 mM. El enfriamiento de la solución en el paso (d) es gradual y lentamente realizado a una temperatura preferible que varía de 10 a 20°C, y más preferentemente a la temperatura de 13 a 17°C, siendo dicha solución mantenida bajo reposo a esta temperatura hasta la precipitación substancial del complejo del compuesto resveratrol/ciclodextrina.

Dicho solvente orgánico miscible en agua y fisiológicamente aceptable puede ser cualquier solvente orgánico en el cual dicho compuesto resveratrol sea soluble, y éste puede ser seleccionado de un grupo conformado por etanol, acetona, DMSO, y ácido acético; siendo preferible con etanol.

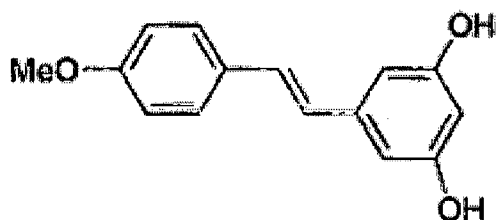
Sin embargo, de acuerdo con la presente invención, el uso de resveratrol, y más preferentemente de trans-resveratrol, es preferida en la preparación del complejo de invención, lo expertos en el arte también identificarán que el proceso de aumento de solubilidad de la invención puede ser aplicado a los derivados de resveratrol, tales como sus derivados metilados y/o acetilados. Los derivados metilados pueden ser: trans-3,5-dimetoxi-4'-hidroxi-estilbeno, trans-3,5,4'-trimetoxi-estilbeno y trans-3,5-hidroxi-4'-metoxi-estilbeno, descrito a continuación:



trans-3,5-dimetoxi-4'-hidroxi-estilbeno



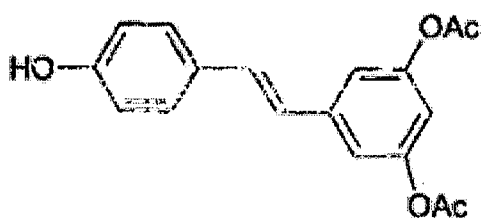
trans-3,5,4'-trimetoxi-estilbeno



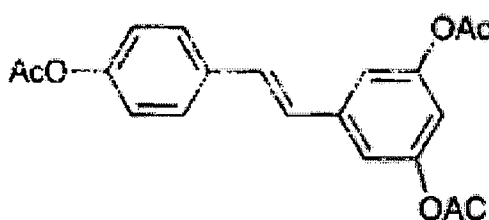
trans-3,5-hidroxi-4'-metoxi-estilbeno

Los derivados Acetilados pueden ser: trans-3,5-diacetil-4'-hidroxi-estilbeno, trans-3,5,4'-triacetil-estilbeno y trans-3,5-hidroxi-4'-acetil-estilbeno, descrito a continuación:

5

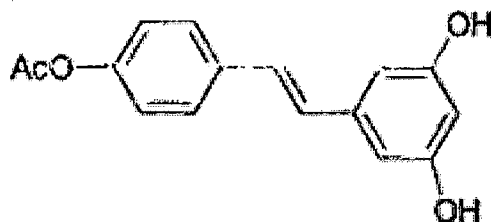


trans-3,5-diacetil-4'-hidroxi-estilbeno



trans-3,5,4'-triacetil-estilbeno

10



trans-3,5-hidroxi-4'-acetil-estilbeno

De la misma forma, aunque de acuerdo a la invención, la β -ciclodextrina es preferida para la complejación del resveratrol o sus derivados, los expertos en el arte también deducirán que el proceso de aumento de solubilidad de la invención puede ser realizado por la complejación con otras ciclodextrinas tales como: α -ciclodextrina (α -CD), γ -ciclodextrina (γ -CD), hidroxietil- β -CD, hidroxipropil- β -CD, sulfobutil eter β -CD, metil- β -CD, dimetil- β -CD, random dimetilado β -CD, random metilado β -CD, carboximetil- β -CD, carboximetil etil- β -CD, dietil- β -CD, tri-O-metil- β -CD, tri-O-etil- β -CD, tri-O-butilil- β -CD, tri-O-valeril- β -CD, di-O-hexanoil- β -CD, glucosil- β -CD, maltosil- β -CD, y 2-hidroxi-3-trimetil-aminopropil- β -CD.

El complejo del compuesto del resveratrol y ciclodextrina de la invención obtenida por complejación de la invención presenta sorprendentemente propiedades mejoradas en comparación al estado del arte, teniendo como principales características su alta solubilidad en agua, es decir, que la solubilidad de dicho complejo de la invención es, por lo menos, cien veces más alta que la solubilidad del compuesto resveratrol no complejo, así como su alta pureza, que varía de 91% a 98%. Otra importante característica del complejo de resveratrol/compuesto de ciclodextrina es su forma cristalina simultáneamente a su alta solubilidad en agua.

Como fue mostrado, existen varias diferencias entre el proceso de invención y el ya conocido por el estado de la técnica, representado por los documentos: WO 06/127937, WO 06/105403 y US 6,884,885, y por Benacche et al, 2006. El proceso de la invención comienza desde la solución de ciclodextrina a una concentración próxima a la saturación mientras las enseñanzas del estado de la técnica usan soluciones iniciales mucho menos concentradas de ciclodextrina, excepto por el proceso descrito en la patente US 6,884,885. Sin embargo, en este proceso ni la solubilidad en agua ni la pureza del complejo es mencionada. Además, en el proceso US 6,884,885, la etapa de enfriamiento del medio de reacción para precipitar el complejo es llevada a cabo bajo agitación a temperatura ambiente, sin considerar el balance termodinámico para evitar el arrastre de los reactivos no complejados y, consecuentemente, no considerando la separación del complejo con un alto nivel de pureza. Esta diferencia es fundamental en el proceso de complejación de la invención, porque cuando el compuesto de resveratrol es agregado a una pequeña cantidad de solvente orgánico (por ejemplo, etanol, con adición secuencial de solvente), dicho compuesto es termodinámicamente forzado a formar el complejo con ciclodextrina. En otras palabras, la inclusión de resveratrol en ciclodextrina es más efectiva, resultando en una importante diferencia de solubilidad de este complejo con relación a los procesos del estado de la técnica. La excelencia del proceso de invención llega a ser más evidente con ocasión del uso de beta-ciclodextrina, cuando la ciclodextrina cristalina mencionada en el estado de la técnica, tan poco soluble en la formación del complejo del compuesto resveratrol, proporciona un mejoramiento sin precedentes en la solubilidad en agua del complejo resultante, cuando es comparado a la solubilidad de los conocidos complejos resveratrol/ciclodextrina. Consecuentemente, las limitaciones señaladas en los documentos del estado de la técnica, en los que el mejoramiento significativo de la solubilidad sólo puede

ser obtenido a través del uso de ciclodextrinas modificadas, no ocurren en el proceso de invención, principalmente por el uso de la β -ciclodextrina, la misma ciclodextrina anteriormente considerada inapropiada para este propósito, desde que sorprendentemente ésta ofrece un aumento sustancial en la solubilidad en la condiciones de la invención. Resultados

5 sustancialmente diferentes en términos de solubilidad son mejor visualizados en la Tabla 1.

Tabla 1: Comparación entre el proceso de invención y el más próximo estado de la técnica.

Características	WO 06/127987 WO 06/105403	US 6884835	Bertacche et al, 2006	Invención presente
Concentración inicial de solución de ciclodextrina	No considera	Al menos 15% (p/p)	No considera	En el límite de saturación de ciclodextrina
Proporción de ciclodextrina y resveratrol	1:0,02	1:1 a 10:1	1:1	Preferible 1:1
Proporción de solvente orgánico (eje.: Etanol) y agua	1:1	Sólo agua	1:1	1,5:5
Adición sucesiva de solvente	No	Sólo agua	No	Sí
Tiempo de calentamiento	No	No menciona	90s	360s
Evaporación del solvente	Sí	No	Sí	No
Cristalización	No	Sí	No	Sí
Aumento de solubilidad	20 veces	No menciona	20 veces	100 veces
Pureza del complejo	No menciona	No menciona	No menciona	91-98%

En otro aspecto de la invención, la alta pureza de solubilidad de dicho principio activo modificado, así como su obtención de fuentes diferentes y/o nuevas plantas, proporciona su uso ventajoso en la formulación de composiciones nutraceuticas, significando

10 en esta invención aquellas composiciones farmacéuticas y/o composiciones alimentarias que contienen el principio activo obtenido de acuerdo a la invención. El complejo de resveratrol y ciclodextrina de la invención, cuando es incluido en composiciones nutraceuticas, provee acciones: antioxidante, antiinflamatoria, antiviral, antidiabética, cardioprotectora, neuroprotectora y quimioprotectora, además protege contra infecciones e isquemia,

15 reduciendo la obesidad y previniendo el envejecimiento.

Para los efectos de esta invención "composiciones farmacéuticas o nutraceuticas" se entenderán como toda y cualquier composición conteniendo un principio activo, con objetivos profiláctico, paliativo y/o curativo, y un vehículo/transportador farmacéuticamente aceptable, actuando dicha composición para mantener y/o recuperar la

homeostasis, posibilitando la administración oral, tópica, parenteral, enteral y/o intratecal. La expresión "nutracéuticamente aceptable" es aquí empleada para referirse a los componente materiales, composiciones y/o dosis que están dentro del campo medicina/nutrición, apropiados para uso en contacto con tejido humano y animal sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema proporcional o complicación, con una razonable proporción riesgo-beneficio. Los componente de la presente invención pueden ser administrados en dosis oral tale como tabletas, cápsulas (cada una incluye liberación sostenida o formulaciones de liberación determinada), píldoras, polvos, granulados, elizires, tintes, suspensiones, jarabes y emulsiones. Ellos también pueden ser administrados mediante infusión e inyección intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todos ellos usando dosis conocidas ordinariamente por los expertos en el arte farmacéutico/nutraceutico. Ellos pueden ser administrados solos, pero en general son administrados junto a un vehículo farmacéutica o nutraceuticamente aceptable, seleccionado a partir de las bases de la ruta de administración elegida y de la práctica estándar farmacéutica-nutraceutica. El régimen de dosis para los componentes de la presente invención, es obvio, variará de acuerdo a los factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas de un agente específico y la ruta de administración y la modalidad, raza, edad, género, salud, condición médica y receptores de peso, extensión y naturaleza de los síntomas; tipo de tratamiento simultáneo; frecuencia de tratamiento; ruta de administración, paciente/función hepática y renal del usuario y efectos deseados. Por ejemplo, las formas orales sólidas preferentemente tienen, en adición al principio activo, un vehículo farmacéutica o nutraceuticamente aceptable conformado por uno o más diluyentes, tales como: lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz, almidón de batata, uno o más lubricantes, tales como sílice, polvo, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, o glicoles de polietileno; uno o más agentes aglutinantes, tales como almidones, mucílago, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o polivinil pirrolidona; uno o más agente desagregantes tales como: almidón, ácido algínico, alginato o glicolatos sódicos de almidón; mezclas efervescentes; tinturas; agentes azucarados; uno o más agentes humectantes tales como: lecitina, polisorbato, laurilsulfato; y sustancias farmacológicamente/nutraceuticamente inactivas y atóxicas generalmente usadas en formulaciones farmacéuticas/nutraceuticas y ampliamente conocidas por los técnicos en farmacotecnia. Las composiciones de la invención pueden ser elaboradas de forma conocida, por ejemplo: por medio de mezcla, granulación, prensa de tableta, acaramelado o procesos de

recubrimiento de película. Las formas nutraceuticas liquidas para administración oral pueden ser, por ejemplo: jarabes, emulsiones o suspensiones. Los jarabes pueden tener un vehículo farmacéuticamente o nutraceuticamente aceptable, tales como sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol. Las suspensiones y emulsiones pueden tener un vehículo farmacéuticamente o nutraceuticamente aceptable, tales como goma natural, agar, alginato de sodio, pepsina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. Las formas destinadas para inyección intramuscular pueden tener, adicionalmente al principio activo, un vehículo farmacéuticamente o nutraceuticamente aceptable, tales como agua estéril, aceite de oliva, etiloleato, propilen glicol y una cantidad apropiada de hidroclorehidrato de lidocaína. En la presente invención son preferidas las formas orales.

Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitándose a ello, las realizaciones preferidas de la invención. Los procesos mejorados para obtener beta-Ciclodextrina/trans-resveratrol en una proporción de 1:1 son mostrados. El aislamiento del complejo fue realizado por enfriamiento, y la solubilidad del medio acuoso del trans-resveratrol fue aumentada en aproximadamente 100 veces.

Ejemplo 1: Obtención de Beta-ciclodextrina (β -CD) y complejo trans-resveratrol.

El trans-resveratrol acostumbraba ser obtenido mediante el proceso descrito en la solicitud de patente PI 0700152-5, por el mismo inventor, o comprado de Sigma-Aldrich. El beta-ciclodextrina (CAVAMAX W & Pharma) fue comprado de ISP Technologies, Inc.

Cincuenta g de β -CD (44 mM) y 1000 mL de agua destilada fueron colocados en un frasco de 5000 mL. La mezcla fue calentada a una temperatura variando entre 60-70°C en un horno microondas, durante 90 segundos. Inmediatamente después, de 10 a 200 mL de etanol al 96% fueron agregados, y la mezcla fue calentada nuevamente por dos veces a temperatura variando entre 60-70° C en un horno microondas, durante 90 segundos. A la solución resultante, le fueron agregados 10 g de trans-resveratrol (44mM) diluidos en 50-100 mL de etanol al 96%. La mezcla fue calentada una o dos veces a una temperatura variando entre 60-70°C en un horno microondas, durante 90 segundos. La solución resultante fue lentamente enfriada a 15°C y se dejó a esta temperatura durante 24 horas. Los cristales formados del complejo trans-resveratrol/ β -ciclodextrina (β -CD/Pec) fueron colectados por filtración bajo presión reducida y secados en estufa al vacío a 60°C, resultando en 14.5-28 g del complejo de invención con una pureza de 21 a 98% y un rendimiento de alrededor de

56%. Además, el filtrado (solución resultante) fue liofilizado, proporcionando 45.5-31.5 g de material sólido conteniendo componentes no reactivos y otros complejos (Figuras 1 y 6).

Ejemplo 2: Solubilidad en agua del complejo de beta-ciclodextrina (β -CD) y trans-resveratrol.

5 Diez mg, 100 mg, 500 mg, 1000 mg y 2000 mg de complejo β -CD/Pes fueron colocados en frascos volumétricos de 100 mL, agregando agua hasta completar su volumen. Las soluciones permanecieron en el ultrasonido durante 60 minutos. Luego las muestras fueron centrifugadas y filtradas en una membrana de acetato de celulosa con poros de 0,45 μ m de diámetro. Porciones de veinte μ L de las muestras fueron diluidas 2000 veces y sus
10 absorbencias fueron mensuradas por un espectrofotómetro UV-VIS (Figura 2). Fue observado que la saturación del sistema pasa de 1000 mg de β -CD/Pes (Figura 3). La concentración de trans-resveratrol en concentraciones de muestra de 1000 mg y 2000 mg de β -CD/Pes fue determinada por Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC). Para la cuantificación, fue usada una curva de calibración externa, con concentraciones de trans-
15 resveratrol oscilando de 0.10 a 200.0 mg.L⁻¹. La HPLC se llevó a cabo en elución isocrática (flujo de 1.0 mL min⁻¹), con una solución acuosa de acetonitrilo al 25%, pH 3.0, ajustado con H₃PO₄. El cromatógrafo fue equipado con detector UV-VIS y una columna de C₁₈, 5 μ m 250 x 4.6 mm. Porciones de muestra fueron diluidas 1000 veces en eluyente, y 20 μ L fueron inyectados y detectados en 306 nm. Las concentraciones de la muestra de 1000 mg de trans-
20 resveratrol del complejo β -CD/Pes fueron 3010 $\pm$ 62 mg.L⁻¹, y de la muestra de 2000 mg del complejo β -CD/Pes fueron 2960.5 $\pm$ 53 mg.L⁻¹. También fue determinada la solubilidad en agua del trans-reveratrol mediante el procedimiento descrito anteriormente, y el resultado fue 27.5 $\pm$ 0.45 mg.L⁻¹. Todos los análisis fueron llevados a cabo por quintuplicado.

25 Tabla 2: Solubilidad relativa de diferentes preparados conteniendo resveratrol y beta-ciclodextrina.

Propiedad	Resveratrol puro	WO 06/127987 (US 06/0292099) WO 06/105403	Bertacche et al, 2006 (artículo)	Invención presente
Solubilidad	27.5 mg L ⁻¹	550 mg L ⁻¹ (Método equivalente al Bertacche et al)	550 mg L ⁻¹	3010 mg L ⁻¹

Tal como se puede observar en la Tabla 2, el aumento de la solubilidad del complejo de la invención es mayor de 400% (5.47 veces) en comparación con mejor resultado disponible en el arte previo y mayor de 9000% (100 veces) en comparación aislada con el resveratrol. Tales resultados son valiosos para varios usos del resveratrol, principalmente aquellos procurados por la presente invención, considerando que la baja solubilidad del resveratrol es un problema para su preparación en farmacia galénica y para su biodisponibilidad.

Ejemplo 3: Solubilidad del complejo beta-ciclodextrina (β -CD)/trans-resveratrol en jugo de uva.

Mil mg del complejo β -CD/Pes fueron agregados a 100 mL de jugo de uva. Las soluciones permanecieron en el ultrasonido durante 60 minutos. Luego las muestras fueron centrifugadas y filtradas en una membrana de acetato de celulosa con poros de 0,45 μ m de diámetro. La concentración de trans-resveratrol en jugo con β -CD/Pes fue determinada por Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC). Para la cuantificación, fue usada una curva de calibración externa, con concentraciones de trans-resveratrol oscilando de 0.10 a 200.0 mg.L⁻¹. La HPLC se llevó a cabo en elución isocrática (flujo de 1.0 mL min⁻¹), con una solución acuosa de acetonitrilo al 25%, pH 3.0, ajustado con H₃PO₄. El cromatógrafo fue equipado con detector UV-VIS y una columna de C₁₈, 5 μ m 250 x 4.6 mm. Una porción de jugo conteniendo β -CD/Pes fue diluida 1000 veces en eluyente, y 20 μ L fueron inyectados y detectados en 306 nm. La concentración hallada fue de 2650 $\pm$ 51 mg.L⁻¹. (Figura 4). Todos los análisis fueron llevados a cabo por quintuplicado.

Ejemplo 4: Solubilidad del complejo de beta-ciclodextrina (β -CD) y trans-resveratrol en jugo de soya.

Mil mg del complejo de invención β -CD/Pes fueron agregados a 50 mL de jugo de soya de diversos sabores (natural, naranja, uva, durazno, piña, etc.). La suspensión permaneció en el ultrasonido durante 60 minutos. Luego las muestras fueron centrifugadas a 10.000 rpm y filtradas en una membrana de acetato de celulosa con poros de 0,45 μ m de diámetro. La concentración de trans-resveratrol en jugo con β -CD/Pes fue determinada por Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC). Para la cuantificación, fue usada una curva de calibración externa, con concentraciones de trans-resveratrol oscilando de 0.10 a 200.0 mg.L⁻¹. La HPLC se llevó a cabo en elución isocrática (flujo de 0.9 mL min⁻¹), con una

solución acuosa de acetonitrilo al 25%, pH 3.0, ajustado con H_3PO_4 . El cromatógrafo fue equipado con detector UV-VIS y una columna de C_{18} , 5 μm 250 x 4.6 mm. Una porción de jugo conteniendo β -CD/Pes fue diluida 1000 veces en eluyente, y 20 μL fueron inyectados y detectados en 306 nm. La concentración hallada fue de $2830 \pm 71 \text{ mg.L}^{-1}$. (Figura 5). Todos los análisis fueron llevados a cabo por quintuplicado.

Los expertos en el arte apreciarán inmediatamente los importantes beneficios introducidos por el uso de la presente invención, tales como productos conteniendo el complejo trans-resveratrol/ciclodextrina con un alto grado de solubilidad en el agua, así como composiciones farmacéuticas, nutracéuticas y/o fitoterápicas conteniéndolos.

Debe ser expresamente entendido que las variaciones en la forma de ejecutar el concepto inventivo aquí descrito se obran en el ámbito de la invención y de las reivindicaciones adjuntas.

Resumen

Proceso para la preparación del complejo soluble en agua conteniendo el compuesto resveratrol; Productos que conforman dicho complejo y Usos de los mismos

La presente invención ofrece productos conteniendo resveratrol con alta solubilidad en agua y composiciones nutraceuticas y/o fitoterapicas, conteniendo dichas sustancias. Los procesos para obtenerlos incluyen el aumento de solubilidad del polifenol correspondiente al compuesto resveratrol, preferentemente trans-resveratrol en agua, mediante su complejación con ciclodextrina bajo condiciones específicas que favorecen el equilibrio termodinámico. Los productos de la invención presentan alta solubilidad y pureza en medio acuoso, siendo, por tanto, útiles para preparar composiciones nutraceuticas (farmaceuticas y/o alimentarias) con actividades antioxidante, antiinflamatoria, antiviral, antidiabética, cardioprotectora, neuroprotectora y quimioprotectora; además de proteger contra infecciones e isquemia, reduciendo la obesidad y previniendo el envejecimiento. También proporcionan composiciones fitoterapicas útiles para las mismas actividades terapéuticas, preparadas a partir del complejo de resveratrol y el compuesto ciclodextrina, preferentemente beta-ciclodextrina/trans-resveratrol.

REIVINDICACIONES E INMEJORADAS

Reivindicaciones

Proceso para la preparación del complejo soluble en agua conteniendo el compuesto resveratrol; Productos que conforman dicho complejo y Usos de los mismos

1. Proceso para la obtención del complejo soluble de resveratrol y el compuesto ciclodextrina caracterizado por estar conformado de los siguientes pasos:

a) ciclodextrina completamente homogenizada en agua, con calentamiento de 50 a 80°C, hasta que una concentración de ciclodextrina más baja o igual a 60mM;

b) agregar, a la solución resultante, un solvente orgánico fisiológicamente aceptable y miscible en agua, hasta una proporción de solvente orgánico-agua que oscile de 1:1 a 1:5;

c) agregar, a la mezcla resultante del paso (b), una solución del compuesto resveratrol diluido en un solvente orgánico fisiológicamente aceptable y miscible en agua, y calienta la mezcla resultante a una temperatura que oscile entre 50 a 80°C;

d) enfriar lentamente la solución resultante del paso (c) hasta precipitación de cristales del complejo de dicho compuesto resveratrol/ciclodextrina; y

e) separar los cristales de dicho complejo del compuesto resveratrol/ciclodextrina.

2. Proceso, de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que dicha ciclodextrina es seleccionada del grupo conformado por α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, hidroxietil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutil eter β -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina, random dimetilado β -ciclodextrina, random metilado β -ciclodextrina, carboximetil- β -ciclodextrina, carboximetil etil- β -ciclodextrina, dietil- β -ciclodextrina, tri-O-metil- β -ciclodextrina, tri-O-etil- β -ciclodextrina, tri-O-butilil- β -ciclodextrina, tri-O-valeril- β -ciclodextrina, di-O-hexanoil- β -ciclodextrina, glucosil- β -ciclodextrina, maltosil- β -ciclodextrina, y 2-hidroxi-3-trimetil-aminopropil- β -ciclodextrina y sus combinaciones.

3. Proceso de acuerdo a la reivindicación 2, caracterizado por el hecho que dicha ciclodextrina es β -ciclodextrina.

4. Proceso de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho compuesto resveratrol es seleccionado de un grupo conformado por resveratrol, trans-3,5-dimetoxi-4'-hidroxi-estilbeno, trans-3,5,4'-trimetoxi-estilbeno y trans-3,5-

hidroxi-4'-metoxi-estilbeno, trans-3,5-diacetil-4'-hidroxi-estilbeno, trans-3,5,4'-triacetil-estilbeno y trans-3,5-hidroxi-4'-acetil-estilbeno o sus combinaciones.

5. Proceso, de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que dicho resveratrol es trans-resveratrol.

6. Proceso, de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que dicho solvente es seleccionado a partir de un grupo conformado por etanol, acetona, DMSO, ácido acético.

7. Proceso, de acuerdo a la reivindicación 6, caracterizado por el hecho que dicho solvente orgánico fisiológicamente aceptable y miscible en agua es etanol.

8. Proceso de acuerdo a la reivindicación 3, caracterizado por el hecho que la concentración de dicha beta-ciclodextrina de la solución en el paso (a) oscila de 20 a 60 mM.

9. Proceso de acuerdo a la reivindicación 8, caracterizado por el hecho que dicha concentración de dicha beta-ciclodextrina oscila de 40 a 50 mM.

10. Proceso, de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que en el paso (b), preferentemente, la adición de dicho solvente orgánico fisiológicamente aceptable y miscible en agua es llevada a cabo con calentamiento a una temperatura de 50 a 80°C, durante 60 a 180 segundos.

11. Proceso de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que la concentración de dicho compuesto resveratrol de dicha solución en el paso (c) oscila de 20 a 80 mM.

12. Proceso de acuerdo a la reivindicación 11, caracterizado por el hecho que dicha concentración de dicho compuesto resveratrol oscila de 40 a 50 mM.

13. Proceso de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que el enfriamiento de la solución en el paso (d) es llevado a cabo gradualmente y lentamente a una temperatura de 10 a 20°C, siendo dicha solución mantenida bajo reposo a esta temperatura para la precipitación del complejo formado.

14. Proceso de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que el enfriamiento de la solución en el paso (d) es llevado a cabo gradualmente y lentamente a una temperatura de 13 a 17°C, siendo dicha solución mantenida bajo reposo a esta temperatura para la precipitación del complejo formado.

15. Proceso de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que la separación de los cristales de dicho complejo compuesto de resveratrol/ciclodextrina es realizado por filtración bajo presión reducida.
16. Proceso de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que, adicionalmente, los cristales de dicho complejo compuesto de resveratrol/ciclodextrina resultante del paso (e) son sometidos a secamiento.
17. El complejo compuesto de resveratrol y ciclodextrina caracterizado por ser un sólido en su forma cristalina.
18. Complejo, de acuerdo a la reivindicación 17, caracterizado por el hecho que dicho compuesto resveratrol es seleccionado de un grupo conformado por resveratrol, trans-3,5-dimetoxi-4'-hidroxi-estilbeno, trans-3,5,4'-trimetoxi-estilbeno y trans-3,5-hidroxi-4'-metoxi-estilbeno, trans-3,5-diacetil-4'-hidroxi-estilbeno, trans-3,5,4'-triacetil-estilbeno y trans-3,5-hidroxi-4'-acetil-estilbeno o sus combinaciones.
19. Complejo, de acuerdo a la reivindicación 18, caracterizado por el hecho que dicho compuesto resveratrol es trans-resveratrol.
20. Complejo, de acuerdo a la reivindicación 17, caracterizado por el hecho que dicha ciclodextrina es seleccionada del grupo conformado por α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, hidroxietil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutil eter β -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina, random dimetilado β -ciclodextrina, random metilado β -ciclodextrina, carboximetil- β -ciclodextrina, carboximetil etil- β -ciclodextrina, dietil- β -ciclodextrina, tri-O-metil- β -ciclodextrina, tri-O-etil- β -ciclodextrina, tri-O-butilril- β -ciclodextrina, tri-O-valeril- β -ciclodextrina, di-O-hexanoil- β -ciclodextrina, glucosil- β -ciclodextrina, maltosil- β -ciclodextrina, y 2-hidroxi-3-trimetil-aminopropil- β -ciclodextrina y sus combinaciones.
21. Complejo, de acuerdo a la reivindicación 20, caracterizado por el hecho que dicha ciclodextrina es β -ciclodextrina.
22. Composición nutracéutica caracterizada por constar de un componente activo y/o funcional, el complejo definido en las reivindicaciones 17-21, y un vehículo nutracéuticamente aceptable tales como: diluentes; lubricantes; aglutinantes; desagregantes; mezclas efervescentes; colorantes (tinturas); azúcares; agentes humectantes; y sustancias nutracéuticamente inactivas y atóxicas;
23. Composición farmacéutica caracterizada por constar de un componente activo y/o funcional, el complejo definido en las reivindicaciones 17-21, y un vehículo

farmacéuticamente aceptable tales como: diluentes; lubricantes; aglutinantes; decagregantes; mezclas efervescentes; colorantes (tinturas); azúcares; agentes humectantes; y sustancias farmacéuticamente inactivas y atóxicas;

24. Uso del complejo definido en las reivindicaciones 17-21, caracterizado por ser la preparación de un medicamento para el tratamiento de las siguientes condiciones de enfermedad: antiinflamatoria, antiviral, antidiabética, cardioprotectora, neuroprotectora y quimioprotectora, además de proteger contra infecciones e isquemia, reduciendo la obesidad y previniendo el envejecimiento.

25. Uso, de acuerdo a la reivindicación 24, caracterizado por ser la preparación de un medicamento, producto fitoterápico y/o alimento funcional.

26. Uso, de acuerdo a la reivindicación 25, caracterizado por ser la preparación de un alimento que es seleccionado de un grupo conformado por jugos, néctares, isotónicos o combinaciones de los mismos.

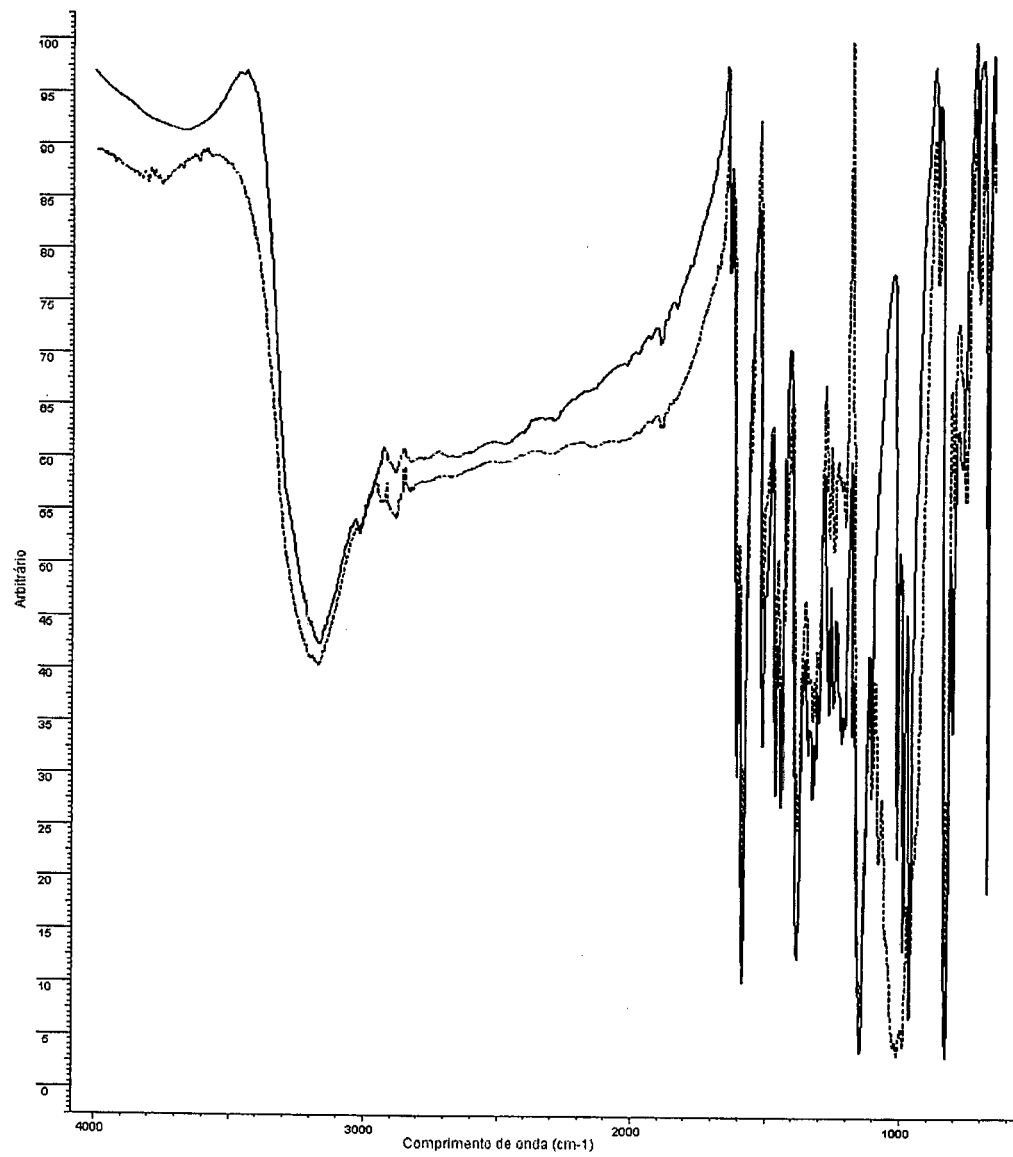


Figura 6



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL

[]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO

[]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-021163- -00000-0000

Fecha: 2010-02-23 15:26:27 Dep. 2020 DIR NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYH Eje. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios. 40

raera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: Info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
WOLF WASSERMAN MONICA

REFERENCIA	Radicación No.	10 21163
	Solicitud internacional	PCT/BR2008/000216
	Fecha inicio fase nacional	23/02/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4295

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal b) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...